POSTMORTALE INSULINBESTIMMUNG

Peter Busch

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546827_0016

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Spann

Postmortale Insulinbestimmung

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München.

Peter B u s c h
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Liebhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.2.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Gliederung

1. Einleitung

1.1. Physiologie

1.1.1. Physiologie der Kohlehydrate

1.1.2. Insulinmangel

1.1.3. Hyperinsulinismus

1.2. Bestimmungsmethoden

1.2.1. In vivo-Verfahren

1.2.2. In vitro-Verfahren

1.2.3. Radioimmunologische Verfahren

1.3. Literaturübersicht

2. Material und Methodik

2.1. Übersicht der untersuchten Fälle

2.2. Untersuchung mit Hilfe der Phadebas-Methode

3. Auswertung und Ergebnisse

3.1. Tabellarische Ergebnisse und deren Interpretation

3.2. Besprechung von vier Fällen, die durch eine im Verhältnis zu den Tabellen ungewöhnliche Lage, auffallen

4. Diskussion

4.1. Angabe des Normbereiches

4.2. Vergleich der gefundenen Werte mit denen anderer Arbeiten

5. Zusammenfassung

1. EINLEITUNG

1.1. Physiologie

1.1.1. Kohlehydrate stellen einen Hauptbestandteil in der Ernährung der Menschen dar. Glucose, in die alle Kohlehydrate umgewandelt werden, kreist im Blut. Deren Abbau, Glycolyse genannt, erfolgt in der Zelle. Die Glucose wird aus der Blutbahn durch einen selektiven Transport, dessen Mechanismus weitgehend noch unbekannt ist, in die Zelle aufgenommen. An diesem Vorgang ist Insulin beteiligt (4). Dieses Hormon, das 1951 von Sanger und Tuppy (7) entdeckt wurde, wird in den B-Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas gebildet. Die Halbwertzeit des im Blut kreisenden Insulins beträgt 30 Minuten, da nur ein Teil des im Pankreas sezernierten Insulins den allgemeinen Kreislauf erreicht. Beinahe die Hälfte wird vorher auf dem Weg durch die Leber dort abgefangen und abgebaut (7). Die Spaltung der Disulfidbindung zwischen A und B-Ketten wird durch das Enzym Insulinase vorgenommen. Die A und B-Ketten werden durch proteolytische Fermente über verschiedene Zwischenstufen zu Co_2 und H_2o abgebaut, im Urin werden nur sehr geringe Insulinkonzentrationen gefunden.

1.1.2. Bei Insulinmangel, der auf eine verminderte Produktion von Insulin zurückzuführen ist, ist der Transport von Glucose durch die Zellmembran hindurch vermindert. Daraus resultiert ein relativer Glucosemangel in der Zelle und es zeigen sich hohe Glucosewerte im Blut. Mit dieser Stoffwechselkrankheit, dem Diabetes mellitus, gehen auch Störungen im Fettstoffwechsel einher.

1.1.3. Blutzuckerwerte unter 50 mg% werden als Hypoglykämie bezeichnet. Wichtigste organische Ursachen dieses Hyperinsulinismus sind das insulinproduzierende B-Zell-Adenom, seltener das B-Zell-Carcionom des Pankreas. Überproduktion oder eine zu hohe exogene Insulinzufuhr führen zum hypoglykämischen Koma, das tödlich enden kann.

1.2. Bestimmungsmethoden

1.2.1. Viele Jahre standen nur biologische Methoden zur quantitativen Bestimmung des Insulins zur Verfügung, bei denen man dessen Stoffwechseleffekte in vivo oder in vitro ausgenutzt hat. In vivo-Verfahren beruhen auf der blutzuckersenkenden Wirkung des Insulins nach parenteraler Gabe am Ganztier. Diese Verfahren sind verhältnismäßig unempfindlich.

1.2.2. Auf kleinere Dosen sprechen in vitro-Verfahren an. Dabei wird die Insulinwirkung auf isolierte Gewebe, z.B. auf das Rattenzwerchfell oder -fettgewebe gemessen. Mit Hilfe der Oxydation von 1 - ^{14}Glucose zu $^{14}Co_2$ durch Rattennebenhodenfettgewebe wird in einem anderen Verfahren eine unbekannte Insulinkonzentration untersucht. Diese Methoden sind durch die Unsicherheits- und Störfaktoren aller biologischer Meßverfahren gekennzeichnet.

1.2.3 Heute werden in der Klinik nur noch Verfahren angewandt, die auf dem immunologischen Verhalten des Insulins basieren. Hierbei nutzt man die Tatsache, daß Insulinantikörper ^{131}J-Insulin binden können, ohne daß es zu einem Antigen - Antikörper - Präzipitat kommen muß. Dieser

Bindungskomplex kann kompetitiv und quantitativ von unmarkiertem Insulin wieder getrennt werden. Radiologische Meßverfahren zeichnen sich nicht nur durch hohe Empfindlichkeit und Genauigkeit aus, sondern es ist auch möglich, an einem Tag zahlreiche Insulinbestimmungen durchzuführen.

1.3. Literaturübersicht

Erstmals 1958 berichteten Birkinshaw und Mitarbeiter (1) über eine Fremdbeibringung von Insulin in Tötungsabsicht. Bei diesem Fall wurden im Gewebe 84 Einheiten in 170 g vorgefunden. Zwei Jahre später veröffentlichten Janitzki und Mitarbeiter (3) einen weiteren Fall (400 Einheiten Altinsulin beigebracht innerhalb 24 Stunden).

Bis 1963 publizierten Munck und Quaade (6) Erfahrungen über 13 fremde und 3 eigene Fälle. Sachsse (8) berichtet, daß bis 1966 in der Literatur etwa 30 derartige Fälle vorlagen.

Stofer (9) berichtete 1969 über einen Suizid und untersuchte dabei den Insulingehalt im Leichenblut und im Gewebe nahe den Injektionsstellen.

Lindquist und Mitarbeiter (5) beschäftigten sich mit diesem Thema. 1975 ermittelten sie bei 29 Leichen (19 Männer und 10 Frauen) die Insulinkonzentrationen in der rechten Herzkammer und in der Femoralvene mit Hilfe einer radiologischen Untersuchungsmethode. Bei allen diesen Fällen wurde als Todesursache plötzlicher Tod angegeben. Die Konzentrationen im Femoralvenenblut waren unter 60 µ/ml im Serum (Mittelwert 28 µ/ml), das ist die gleiche

Größe wie bei lebenden Personen. Im rechten Herzkammerblut waren die Insulinkonzentrationen dagegen ungefähr 10-mal höher. Lindquist (5) erklärt diese unterschiedlichen Werte mit der postmortalen Diffusion des Insulins via vena porta. Erwald et.al. (2) fanden bei ihren Arbeiten 1971 in der rechten Kammer höhere Insulinwerte als in peripheren Venen, die Unterschiede waren jedoch wesentlich niedriger.

Bei unklaren Todesfällen, bei denen man eine exogen zugeführte Oberdosis von Insulin nicht ausschließen kann, sei es in Suizid- oder Tötungsabsicht, ist es zur Beurteilung des Falles wichtig, Normalwerte der postmortalen Insulinkonzentration anhand zu haben. Diese Normalwerte müssen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern, wie z. B. Leichenalter, Geschlecht, Körpergewicht und Alter ermittelt werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden in den Jahren 1978 und 1979 willkürlich bei 38 männlichen und 13 weiblichen Leichen Blut aus der rechten Herzkammer und der Femoralvene entnommen. Die Leichen stammten aus dem Sektionsgut des Institutes für Rechtsmedizin der Universität München.

(1) Herzblut - (2) Femoralblut

Sektions-Nr.	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Liegezeit	(1)	(2)
301/78	55	männlich	1,54 m	56 kg	1 Tag	< 5	< 5
313/78	44	weiblich	1,88 m	49 kg	2 Tage	13,3	7,0
316/78	79	weiblich	1,55 m	73 kg	2 Tage	10,8	13,3
318/78	53	männlich	1,71 m	61 kg	2 Tage	29,6	8,6
320/78	29	männlich	1,71 m	76 kg	1 Tag	15,1	17,3
323/78	42	männlich	1,67 m	80 kg	1 Tag	< 5	< 5
325/78	43	männlich	1,67 m	69 kg	2 Tage	< 5	5,9
362/78	48	männlich	1,82 m	80 kg	2 Tage	< 5	14,0
367/78	92	weiblich	1,56 m	68 kg	3 Tage	< 5	8,6
468/78	78	männlich	1,69 m	70 kg	3 Tage	< 5	7,1
469/78	22	männlich	1,71 m	67 kg	3 Tage	120,2	18,0
470/78	34	weiblich	1,66 m	54 kg	1 Tag	11,3	9,5
473/78	34	männlich	1,76 m	62 kg	2 Tage	< 5	8,2
479/78	35	männlich	1,70 m	65 kg	2 Tage	8,5	20,0
511/78	58	weiblich	1,64 m	68 kg	1 Tag	10,8	5,7
512/78	59	weiblich	1,58 m	92 kg	2 Tage	48,1	< 5
513/78	65	männlich	1,65 m	60 kg	1 Tag	7,2	9,8
515/78	92	weiblich	1,54 m	54 kg	3 Tage	< 5	< 5
572/78	66	weiblich	1,60 m	41 kg	4 Tage	65,7	24,3
575/78	18	weiblich	1,56 m	47 kg	3 Tage	8,5	13,8
556/79	17	männlich	1,70 m	69 kg	2 Tage	11,6	10,2
557/79	59	männlich	1,72 m	78 kg	2 Tage	11,4	15,6
558/79	41	männlich	1,72 m	75 kg	1 Tag	15,9	7,1
559/79	57	männlich	1,81 m	84 kg	1 Tag	< 5	10,9
562/79	42	männlich	1,82 m	68 kg	1 Tag	< 5	5,2

(1) Herzblut - (2) Femoralblut

Sektions-Nr.	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	Liegezeit	(1)	(2)
569/79	73	männlich	1,69 m	67 kg	1 Tag	150,1	12,7
574/79	59	männlich	1,70 m	72 kg	1 Tag	< 5	5,4
575/79	43	weiblich	1,75 m	58 kg	2 Tage	< 5	< 5
578/79	22	männlich	1,72 m	66 kg	1 Tag	< 5	< 5
1261/79	51	weiblich	1,54 m	48 kg	1 Tag	17,2	6,8
1264/79	69	männlich	1,67 m	63 kg	2 Tage	15,4	5,4
1266/79	77	männlich	1,60 m	71 kg	2 Tage	< 5	< 5
1283/79	17	männlich	1,75 m	53 kg	3 Tage	< 5	< 5
1286/79	26	männlich	1,72 m	62 kg	2 Tage	44,3	9,3
1287/79	78	weiblich	1,59 m	74 kg	1 Tag	9,6	7,7
1291/79	38	männlich	1,78 m	89 kg	4 Tage	44,4	10,6
1292/79	20	männlich	1,77 m	84 kg	2 Tage	24,2	< 5
1297/79	36	männlich	1,81 m	68 kg	5 Tage	134,9	16,9
1298/79	39	männlich	1,81 m	82 kg	1 Tag	18,3	< 5
1299/79	55	männlich	1,75 m	75 kg	1 Tag	8,2	14,8
1300/79	64	männlich	1,73 m	85 kg	1 Tag	12,0	14,8
1365/79	69	männlich	1,76 m	82 kg	2 Tage	17,4	14,8
1368/79	41	weiblich	1,66 m	57 kg	2 Tage	30,3	51,7
1376/79	51	männlich	1,75 m	88 kg	2 Tage	12,6	22,1
1466/79	40	männlich	1,87 m	69 kg	3 Tage	123,9	29,9
1469/79	36	männlich	1,82 m	88 kg	1 Tag	8,9	9,2
1470/79	32	männlich	1,74 m	63 kg	2 Tage	21,3	27,2
1674/79	60	männlich	1,66 m	72 kg	4 Tage	16,5	18,7
1677/79	55	weiblich	1,63 m	52 kg	2 Tage	15,0	20,8
1681/79	76	weiblich	1,53 m	50 kg	3 Tage	12,4	6,0
1685/79	53	männlich	1,74 m	60 kg	3 Tage	44,0	18,3

Das Lebensalter lag bei den Männern zwischen 17 und 78 Jahren (Durchschnitt 46 Jahre), bei den Frauen zwischen 18 und 92 Jahren (Durchschnitt 60 Jahre). Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei 50 Jahren.

Das Körpergwicht schwankte bei den männlichen Leichen zwischen 53 und 80 kg (Durchschnitt 71 kg), bei den weiblichen Leichen zwischen 41 kg und 92 kg (Durchschnitt 59 kg).

Die Körpergröße der Männer bewegte sich zwischen 1,54 m und 1,87 m (Mittelwert 1,77 m), die der Frauen zwischen 1,54 m und 1,88 m (Mittelwert 1,59 m).

Die häufigen Todesursachen waren primär Herz-Kreislauf-Versagen in 21 Fällen, an zweiter Stelle folgte der Tod nach zentraler Lähmung in 19 Fällen, danach 3 Fälle von Tabletten. 8 Menschen verstarben mit differenten Todesursachen. Bei 12 Leichen wurden Veränderungen an der Leber festgestellt, davon lautete bei 7 die Diagnose Fettleber.

Die Liegezeit lag bei den Gesamtindividuen zwischen 1 und 4 Tagen.

2.2. Bei der Sektion wurde von den Leichen Blut aus der rechten Herzkammer und der Femoralvene entnommen. Nach längstens 2 Stunden wurden die Blutproben zentrifugiert und anschliessend sofort bei - 25° tiefgefroren. Nach Sammlung einer Anzahl von Proben wurden die Insulinkonzentrationen im Klinikum Großhadern untersucht.

Die radioimmunologische Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Phadebas Insulin-Tests von Pharmacia. Dieses Verfahren beruht auf der Fähigkeit eines Antikörpers (Meerschweinchenantikörper), sein mit radioaktiven Isotopen markiertes Antigen (Insulin) zu binden und der kompetetiven Hemmung dieser Reaktion durch nichtmarkiertes Antigen. Das vom Antikörper gebundene markierte Antigen wird vom ungebundenen abgetrennt und die Radioaktivität in einer oder beiden Fraktionen gemessen. Im Phadebas Insulin-Test werden die spezifischen Antikörper durch kovalente Bindungen an eine feste Phase als Träger gekoppelt. Als geeignete feste Phase für die radioimmunologische Bestimmung werden die von Wide und Porath vorgeschlagenen aktivierten Sephadex-Partikel benutzt. Gebundenes und freies Antigen lassen sich am Ende der Inkubation durch einfaches Zentrifugieren voneinander trennen. Der Phadebas Insulin-Test wird nach folgendem Schema ausgeführt:

Ein Aliquot des zu untersuchenden Serums wird mit einer festgelegten Menge an Jod-markiertem Insulin (Insulin - ^{125}J) und einer bestimmten Menge des Immunosorbents versetzt, das aus Sephadex-Partikeln besteht, an die Antikörper gegen Insulin gekoppelt sind. Nach der Inkubation werden die Partikel durch Zentrifugieren sedimentiert und gewaschen. Anschliessend wird die an die Sephadex-Partikel gebundene Radioaktivität gemessen. Mit zunehmendem Insulingehalt der zu untersuchenden Probe nimmt die vom Immunosorbent aufgenommene Radioaktivität ab. Der Meßbereich dieser Untersuchungsmethode liegt zwischen 3 und 320 µU/ml. Die Testreihen haben eine gute Genauigkeit über den gesamten Meßbereich gezeigt (Variationskoeffizient etwa 10 %).

3 AUSWERTUNG und ERGEBNISSE

3.1 ERGEBNISSE

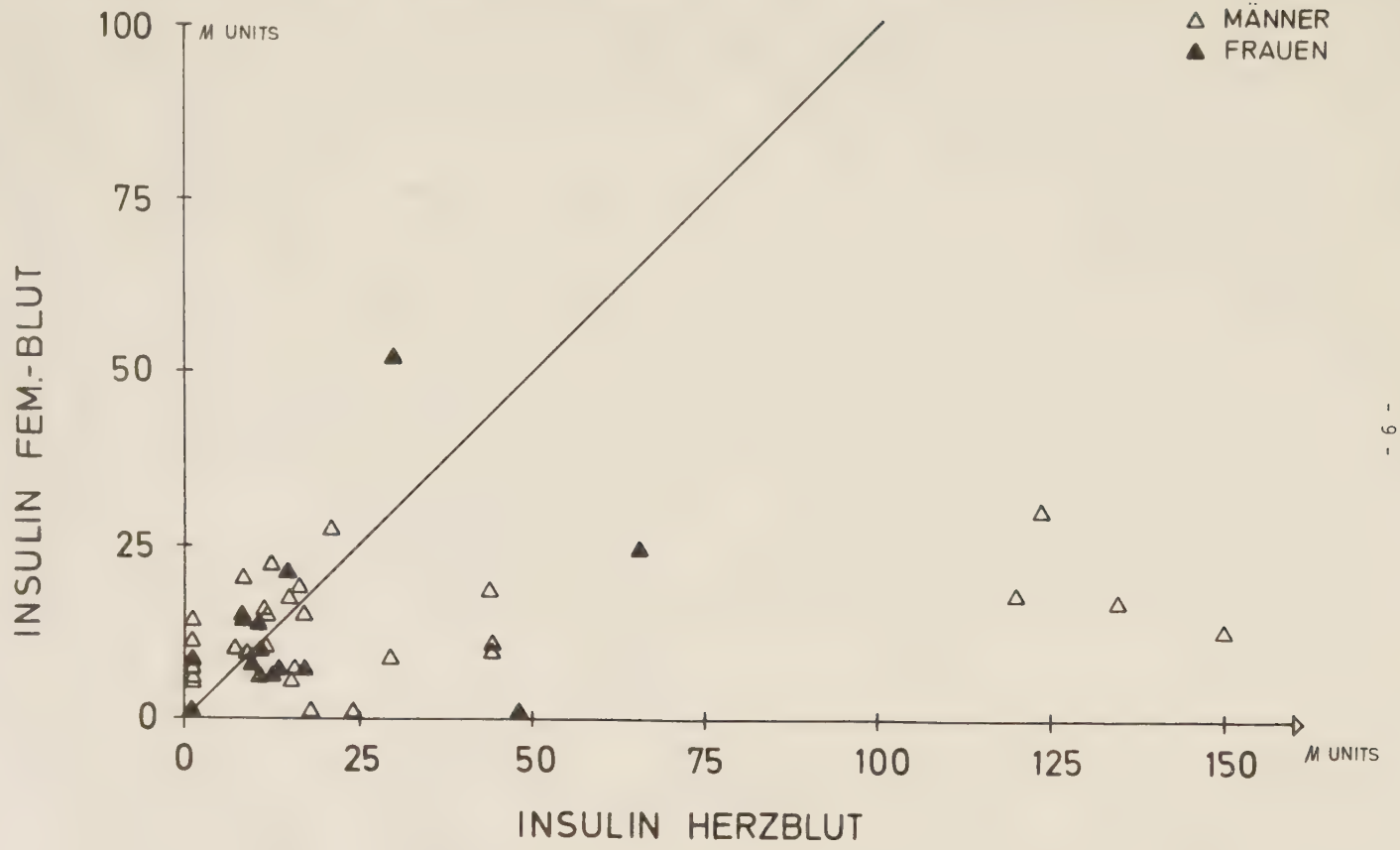

ABBILDUNG 1

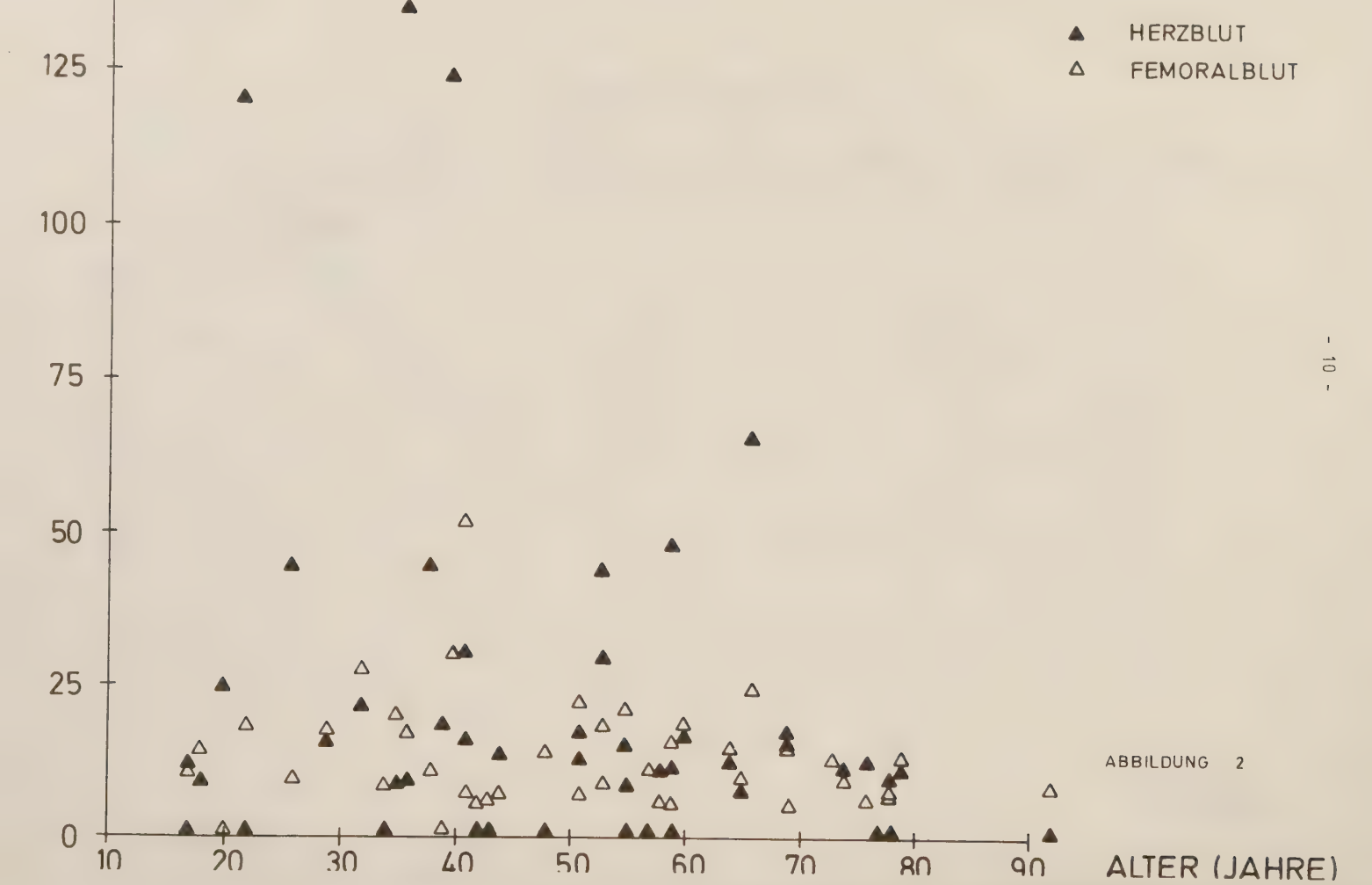
HERZBLUT
FEMORALBLUT
125
100
75
50
25
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
ALTER (JAHRE)

ABBILDUNG 2

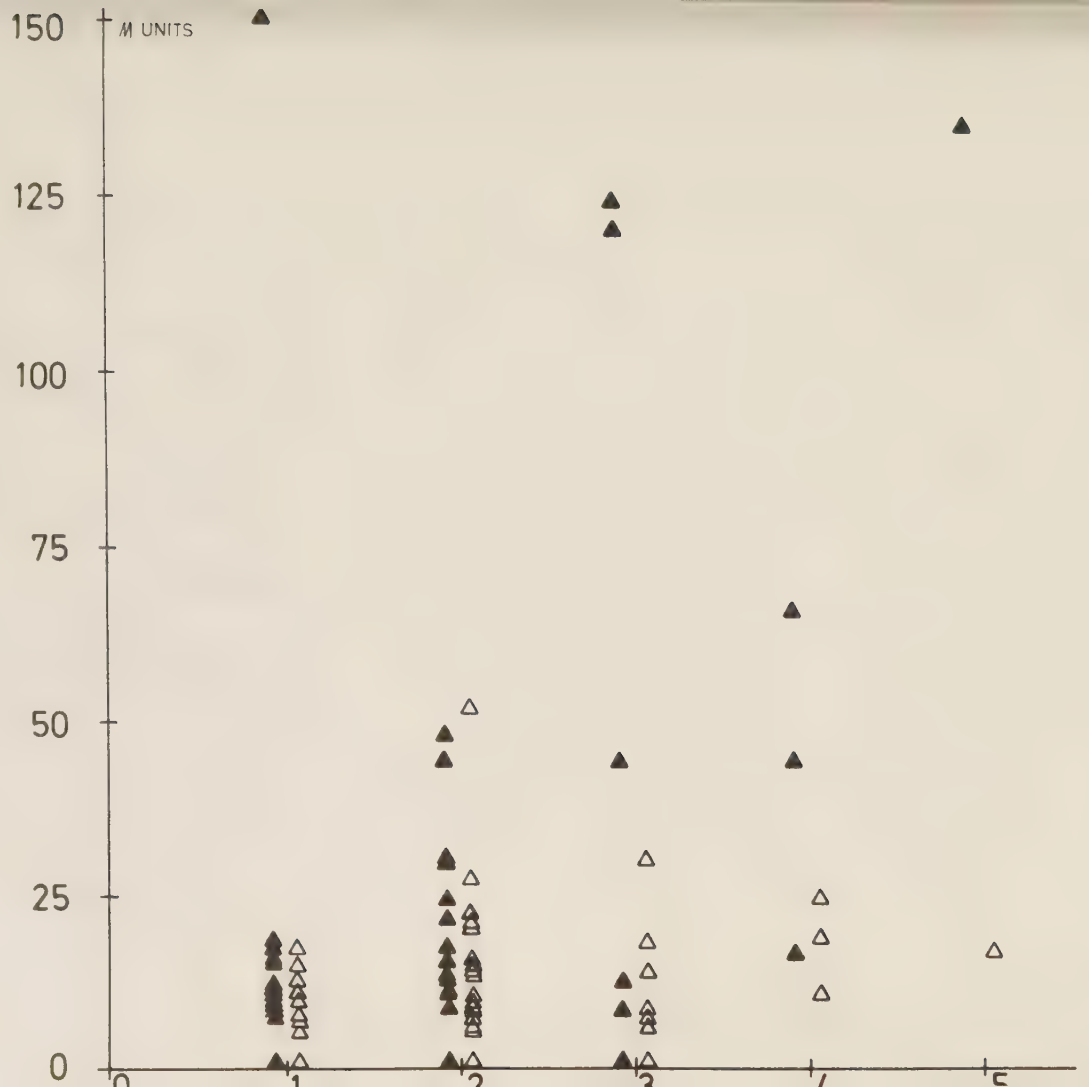

ABBILDUNG 3

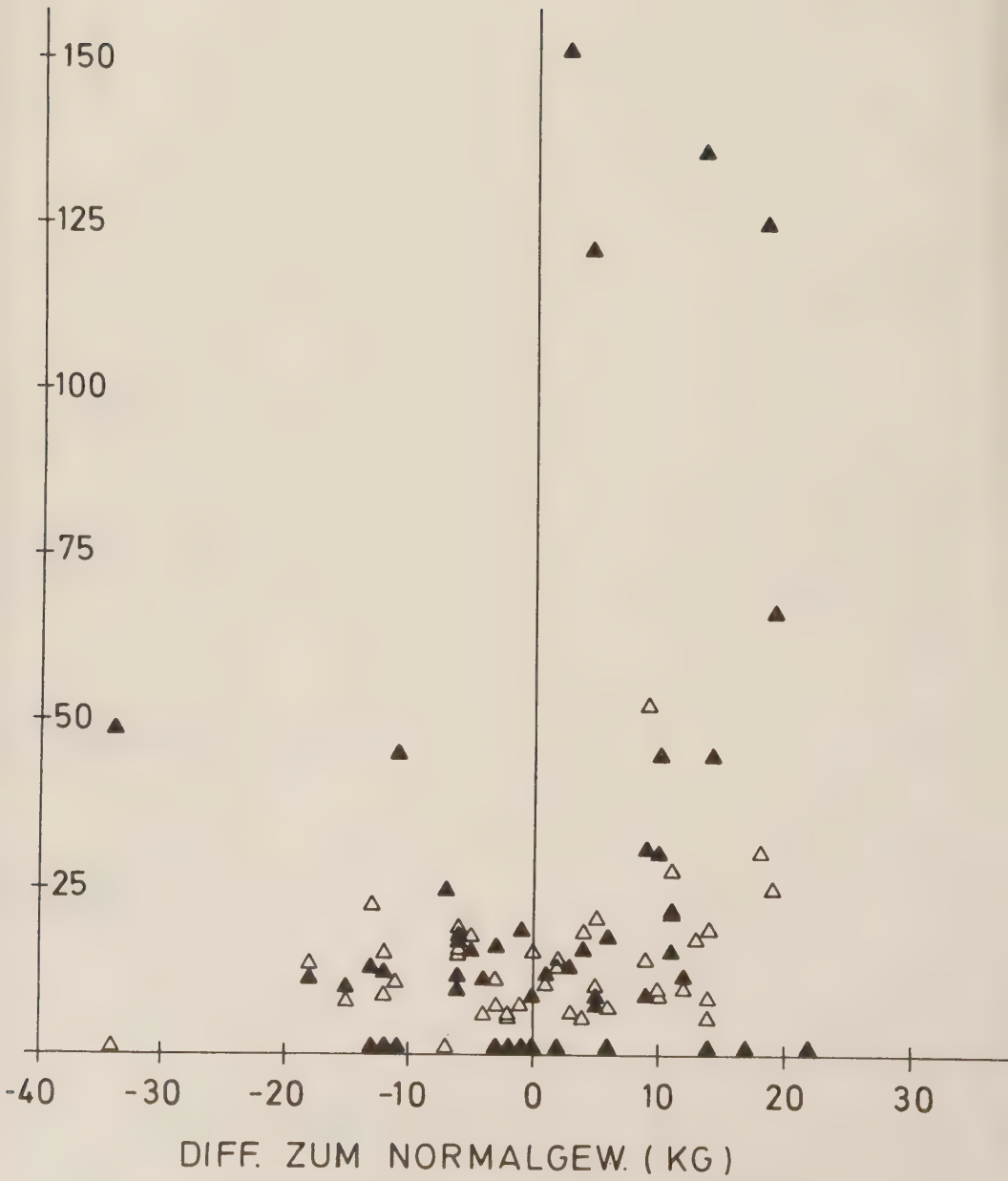

ABBILDUNG 4

In Abbildung 1 wurde die Insulinkonzentration im Herzblut gegen diejenige im Femoralblut aufgetragen. Man sieht eine Häufchenbildung im unteren Bereich. Vier extrem hohe Werte im Herzblut fallen auf.

Abbildung 2 zeigt die Konzentrationen im Herz- und Femoralblut im Verhältnis zum Lebensalter vor dem Tode. Wiederum sind die meisten Insulinwerte im Bereich 0 - 50 µU Units angesiedelt. Vier "Ausreißer" mit Werten über 100 µU Units sind deutlich zu erkennen.

Abbildung 3 soll einen möglichen gesetzmäßigen Abbau von Insulin in Abhängigkeit zur Liegedauer der Leichen aufzeigen. Die Werte sind jedoch über die Tabelle verstreut; eine Gesetzmäßigkeit ist nicht zu erkennen. Wiederum liegen vier hohe Werte vor.

Abbildung 4 zeigt erneut weit verstreut liegende Werte. Hierin wurden beide Insulinkonzentrationen in Abhängkeit zur Differenz zum Normalgewicht dargestellt. Vier Werte über 100 µU Units fallen aus dem Rahmen.

3.2. In allen Abbildungen fällt die außergewöhnliche Lage von vier "Ausreißern" auf. Hierbei handelt es sich um die graphisch dargestellten Werte der Blutproben zu den Sektionen 469/78, 567/79, 1297/79 und 1466/79. Diese Leichen hatten alle männliches Geschlecht. Zweimal wurde als Todesursache eine Tablettenvergiftung festgestellt. Bei einem weiteren Fall trat der Tod durch einen thrombotischen Verschluß des linken umschlingenden Herzkranzarterienastes ein. Bei der

letzten Sektion wurde als Todesursache eine zentrale Lähmung bei Hirnquetschungen nach Schädeldach- und -basisbruch rechts festgestellt. Bei drei dieser Fälle ist der Tod protrahiert eingetreten, beim vierten schnell infolge Cyanidvergiftung. Das Leichenalter variiert zwischen 2 und 6 Tagen.

Bei diesen 4 Fällen fällt jedoch der Quotient aus der Insulinkonzentration im Blut der rechten Kammer und im Femoralvenenblut mit 7 auf, während der gleiche Quotient bei den gesamten untersuchten Fällen bei 1,11 lag.

4. DISKUSSION

4.1. In vivo-Werte der Insulinkonzentration im physiologischen Bereich liegen gemäß der Beschreibung für die Phadebas-Tests zwischen 5 und 35 µU Units. Im Institut für klinische Chemie im Klinikum Großhadern der Universität München liegen die Normalwerte im Bereich 5 bis 45 µU Units. Lindquist sieht den physiologischen Bereich sogar in der Größe bis ca. 70 µU Units reichen. Man sieht an diesen unterschiedlichen Angaben, daß die exakte Angabe der Obergrenze des Normbereichs sehr schwer ist, jedoch dürften Werte, die fast an 100 µU Units heranreichen, Anlaß zu weiteren Nachforschungen bei unklarer Todesursache geben.

4.2. Bei Lindquist (5) waren die Werte im Femoralblut postmortal im Normbereich. Im Blut des rechten Herzens wurden 10mal höhere Werte festgestellt. Erwald et al. (2) kamen bei Ihren Messungen zum selben Ergebnis. Die weitaus höheren Konzentrationen im Herzblut werden von Lindquist durch die Diffusion von Insulin

postmortal via vena porta in dem rechten Vorhof erklärt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen nicht im Einklang mit denen der vorgenannten Autoren. Beide ermittelten Insulinwerte - im Herzblut wie auch im Femoralblut - liegen in einem weiten Bereichsspektrum. Auch gelingt es nicht, diese Werte, wenn man sie in Relation zu festen Parametern wie Lebensalter, Körpergewicht usw. setzt, näher einzugrenzen. Der genaue Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse zu den Untersuchungen von Lindquist und Erwald und der hier vorliegenden Arbeit kann nicht angegeben werden. Möglicherweise kommt die Differenz dadurch zustande, daß Lindquist seine Untersuchungen an Fällen, bei denen der Tod plötzlich eingetreten ist, vorgenommen hatte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 38 männlichen und 13 weiblichen Leichen aus dem Untersuchungsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München, wurden in den Jahren 1978 und 1979 Blutproben aus der rechten Herzkammer und der Femoralvene entnommen. Im daraus gewonnenen Serum wurde die Insulinkonzentration mit Hilfe einer radioimmunologischen Untersuchungsmethode gemessen. Die Untersuchungsergebnisse wurden in Abhängigkeit von Parametern wie Lebensalter, Körpergewicht, Geschlecht, Leichenalter und Körpergröße graphisch dargestellt. Klare Abhängigkeiten in irgendeiner Weise, die Anlaß zu sinnvollen Ergänzungen gegeben hätten, konnten jedoch nicht festgestellt werden.

L I T E R A T U R

1. Birkinshaw, V.J. — Investigations in a case of murder by insulin poisoning. Brit. med. J. 1958 II, 463-468

2. Erwald, R. — Immunoreactive insulin in portal, hepatic and peripheral venous blood, and some of its clinical applications. Opusc. med. (Stockh.) 16, 313-358 (1971)

3. Janitzki, U. — Über den Insulinnachweis in den Leichen bei Insulinvergiftung. Med. Exp. 3, 17-32 (1960)

4. Karlson, P. — Handbuch der Biochemie. Kap. 8 - S. 25/26

5. Lindquist, O. und Rammer, L. — Insulin in post-mortem blood. Z. Rechtsmedizin 75, 275-277 (1975)

6. Munck, O. und Quaade, F. — Suicide attempted with insulin. Dan. med. Bull. 10, 139-141 (1963)

7. Pfeiffer, E. — Handbuch des Diabetes mellitus. Band I, S. 257-259

8. Sachsse, B. — Suicidversuche mit Insulin. Med. Klin. 61, 1545-1546 (1966)

9. Stofer, A.R. — Suicid mit Insulin und Nachweis des Insulins an der Leiche. Arch. Toxikol. 26, 1-7 (1970)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Schuck für die Oberlassung des Themas und für die jederzeitige Hilfe und die Anregungen bei dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name:	Peter B u s c h	
Geburtsdatum:	25.12.1948	
Geburtsort:	München	
Eltern:	Dr. Josef Busch, Arzt für innere Medizin Hannelore Busch, Geschäftsführerin	
Schulbildung:	1954 - 1958	Volksschule München
	1958 - 1960	Landschulheim in Berg/Starnberger See
	1960 - 1964	Gymnasium Murnau
	1965 - 1967	Gymnasium Garmisch-Partenkirchen
	1967	Abitur
Studium:	1967	Studium der Tiermedizin an der Universität München
	1971	Studium der Humanmedizin an der Universität München
	7. Juni 1977	Staatsexamen
	1978	Durch Tod der Mutter Geschäftsführung im elterlichen Betrieb (Kurhotel)
	1981	Diverse Auslandsaufenthalte und Medizinalassistentenzeit in der Praxis des Vaters.